

クロルピリホスの有害性の概要

※掲載する有害性情報は、特記されたものを除き、基本的にP0PRCの引用情報である。

分解性	蓄積性	人健康影響関連	動植物への影響関連
【残留性】 ・クロルピリホスは、使用地域及び遠隔地において数十年前の堆積物コアから検出されている。 ・北極圏では、様々な媒体から高頻度で検出されており、一部の環境では十分に残留性があると考えられる。 【光分解性】 ・主要な分解経路ではない。 【加水分解性】 ・アルカリ性条件下ではpHに依存するが、酸性条件下ではpHに依存しない。 pH<5での半減期は、16～210日 pH>9での半減期は、0.1～10日 【生分解性】 ・沈殿物のない海水試験において、半減期が75日（8℃）と推定され、8℃の海水中で難分解性であると推定される。 ・土壌中では、好気性及び嫌気性条件下ではゆっくりと分解されるが、半減期は実験室及び環境条件によって異なる。 ・実験室での好気性水-底質分解試験での半減期は、22～58日。嫌気性条件下では、より長く、最長171日。 ・実験室において、温帯から熱帯地域の土壌中の半減期は6日～224日（水分含量の少ない土壌や低温での実験では半減期は長くなる）。	【log Kow】 ・log Kow値は、4.7～5.2と報告されており、水生生物における蓄積性を示している。 【BCF（生物濃縮係数）】 <u>・クロルピリホスの濃縮度試験</u> 第1濃度区：853-2,880倍 第2濃度区：67.1-493倍 (化審法／既存化学物質安全性点検において濃縮性は「中程度」と判定) ・ニジマス：1,374±321 ・グッピー：1,580 (これらの試験では、非常に低い用量で毒性作用が生じており、試験結果の科学的妥当性は低い) ・ゼブラフィッシュ（エレウテロ胚）：6,918 (10 ppb) ・4種の魚類を1.7～2.3 µg/Lのクロルピリホスに7日間曝露したところ、アカヒレ：745 金魚：763 グッピー（メス）：1,464 メダカ：1,561 グッピー（オス）：2,406 ・無脊椎動物では、3.4～691 ・両生類では、3,632	【一般毒性】 <u>ヒトへの影響</u> ・健常男性（4人/群）にプラセボを含む4用量を設定し、用量ごとに設定した投与期間で反復経口投与した結果、中間用量0.03 mg/kg/day（21日間投与）群及び最高用量0.1 mg/kg/day（9日間投与）群において、血漿ChE活性阻害が認められたが、赤血球ChE活性阻害はみられなかった。 <u>実験動物への影響</u> ・ラットに11日間反復経口投与し、幼若及び成体動物におけるChE活性阻害作用の感受性を比較したところ、0.5 mg/kg/day以上の群で赤血球及び血漿ChE活性阻害が認められた。また、1.0 mg/kg/day以上の雄幼若動物及び3.5 mg/kg/day以上の雌幼若動物並びに成体動物で、脳ChE活性阻害が認められた。 ・ラットに2年間混餌投与した慢性毒性試験では、1.0 mg/kg/day以上の群の雄に体重増加抑制（投与6週以降）、赤血球ChE活性阻害（投与6及び18ヵ月）が認められた。 ・ビーグル犬に2年間混餌投与した慢性毒性試験では、1.0 mg/kg/day以上群の雌雄で赤血球ChE活性阻害が認められた。 ・ラットに20 ppb (0.28 mg/m³) までの目標濃度で13週間経鼻吸入暴露した結果、20 ppb投与の雄のみで血漿ChE活性阻害が認められたが、赤血球及び脳ChE	【鳥類への毒性】 ・ニホンウズラ (<i>Coturnix coturnix</i>) を用いた急性経口毒性試験でLD₅₀：13.3 mg/kg bw (technical grade)。 ・コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>) を用いた急性経口毒性試験 (OECD TG 223) でLD₅₀：39.2 mg/kg bw (technical grade)。 ・コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>) を用いた製剤に対する急性毒性試験ではわずかに強い毒性を示す。LD₅₀は19.9 mg/kg bw (乳化濃縮製剤)、17.5 mg/kg bw (カプセル化懸濁液製剤)。 ・反復投与食餌試験において、鳥類に対する高い毒性が確認。 ・マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>) を用いた反復投与食餌試験（5日間の給餌後3日間の観察）でLC₅₀：71 mg/kg bw/day。投与量2.9 mg/kg bw/dayでの生殖機能障害は報告なし。 ・野生のミヤマシトド (<i>Zonotrichia leucophrys</i>) を用いた3日間の粒状製剤の接触試験 (7.4 µg/g bw/day) で、不適切な渡りの方向転換を招き、死亡や繁殖機会の喪失につながる可能性あり。 【水生生物への毒性】 <u>魚類</u> ・急性毒性試験 (OECD TG 203) でニジマス (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) はファットヘッドミノー (<i>Pimephales promelas</i>) よりも感受性が高く、96h-LC₅₀：8 µg/L。

・シロアリ防除の場合、1,000 mg/kgの散布量における土壌中での半減期は175～1,576日（25℃、米国）。 ・BODによる分解度：0.2% GCIによる分解度：9.3% UV-VISによる分解度：9.2% （化審法／既存化学物質安全性点検において「難分解性」と判定）。		活性への影響は認められなかった。 【遺伝毒性】 ・遺伝毒性について <i>in vitro</i> 試験では、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び不定期DNA合成試験は陰性であった。<i>In vivo</i> 試験では、反復経口投与したマウスの染色体異常試験で陽性（骨髄細胞、精祖細胞）、ラットの小核試験で陰性（末梢血）、コメットアッセイで陽性（肝臓、リンパ球、脳）及び陰性（骨髄細胞）の報告があるが、陽性であった染色体異常試験はOECD TGとは異なる試験系で行われたため結果の信頼性が低く、コメットアッセイについては酸化ストレス等を介した間接的影響による可能性が考えられた。 【発がん性】 <u>ヒトへの影響</u> ・ヒトへの影響について、発がん性を示す情報は得られなかった。 ・国際機関等による発がん性の可能性の分類では、ACGIHにおいてヒトの発がん性について分類できない（A4）とされている。 <u>実験動物への影響</u> ・ラットを用いた2年間反復経口投与毒性試験では発がん性を認めず、マウスを用いた18ヶ月間反復経口投与毒性試験においても発がん性は認められなかった。 【生殖発生毒性】 <u>実験動物への影響</u> ・マウスを用いて経口投与した発生毒性試験（投与期間：妊娠6日～15日）において、母動物では、最高用量25 mg/kg/day 群で死亡（4/47例）、摂餌量及び飲水量	・複数魚種を用いた急性毒性試験で96h-LC₅₀：0.58～520 µg/L。汽水域の魚類（<i>Menidia menidia</i>、<i>M. peninsulae</i>、<i>M. beryllina</i>、<i>Leuresthes tenuis</i>）の96-LC₅₀は0.4～4.2 µg/Lだが、海水魚・淡水魚種間の感受性の差異について厳密な証拠はない。 ・40種の魚類の急性毒性試験でLC₅₀：0.17～7,012 µg/L（大半は96時間試験）。<i>Chirostoma jordani</i>が高感受性種（LC₅₀：0.17 µg/L） ・25種の魚類の急性毒性試験でLC₅₀：0.53～860 µg/L超のデータに基づく、種の感受性分布（SSD）でHC₅：0.812 µg/L。 ・汽水魚カリフォルニアブルーニオン（<i>Leuresthes tenuis</i>）を用いた35日間暴露試験でNOEC：0.14 µg/L（胚の重量変化）、0.3 µg/L（胚の死亡）。慢性影響による死亡の最低NOEC：0.3 µg/L。 ・ファッドヘッドミノー（<i>Pimephales promelas</i>）の稚魚を用いた32日間暴露試験でNOEC：1.6 µg/L（体重変化）、3.2 µg/L（死亡）。 <u>甲殻類</u> ・OECD TG202の中では、48h-LC₅₀が0.1 µg/Lのオオミジンコ（<i>Daphnia magna</i>）が最も感受性が高い種。 ・大型無脊椎動物（<i>Hyalella azteca</i>）を用いた96h-LC₅₀：0.138 µg/L。 ・大型の無脊椎動物 <i>Hyalella azteca</i>（ヨコエビの一種）を用いた慢性毒性試験のLC₅₀：0.037～0.058 µg/Lで、急性毒性試験よりも死亡率が高くなる傾向あり。 ・マギレミジンコ（<i>Daphnia ambigua</i>）を用いた急性毒性試験で48h-LC₅₀：0.035 µg/L（高感受性種）。 ・EC₅₀を用いたSSDのHC₅：0.034 µg/L。 ・オオミジンコ（<i>Daphnia magna</i>）の生殖毒性試験（OECD TG 202）で、0.056 µg/L（生
--	--	--	---

		の減少が、10 mg/kg/day以上の群で体重増加抑制が、1.0 mg/kg/day以上の群で流涎、振戦、嗜眠等の症状、赤血球ChE活性阻害が認められた。胎児では、25 mg/kg/day群で体重減少及び頭腎長の減少が認められたが催奇形性は認められなかった。追加試験としてマウス（妊娠雌）を用いて10 mg/kg/dayまでの用量で経口投与（投与期間：妊娠6日～15日）を行った結果、母動物では、1.0 mg/kg/day以上の群で赤血球及び血漿ChE活性阻害が認められたが、全群においてコリン作動性徴候は認められなかった。胎児では、全群において影響は認められず、催奇形性も認められなかった。 ・ラットを用いて経口投与した2世代繁殖試験（投与期間：F0世代は交配前10週間、F1世代は交配前12週間）において、F0及びF1世代の親動物では、5.0 mg/kg/day群の雌雄に脳ChE活性阻害、雄に副腎束状帯空胞化、雌に副腎束状帯染色性の変化が認められた。1.0 mg/kg/day以上の群ではF0及びF1世代の親動物で赤血球及び血漿ChE活性阻害が認められたが、0.1 mg/kg/day群ではF0及びF1世代で毒性所見はなく、影響は認められなかった。この試験では、生殖発生毒性に関する毒性影響はみられなかった。 【発達神経毒性】 <u>ヒトへの影響</u> ・ニューヨーク市に住む妊婦を対象としたコホート研究において、母親のクロルピリホスの暴露が母親と新生児に及ぼす影響を調査した結果、母体血液と新生児の血液中のクロルピリホス濃度に高い相関がみられた。アフリカ系の母親におい	殖・死亡影響なし）、0.1 µg/L（21日以内に100%が死亡）。 ・海産アミ類（<i>Mysidopsis bahia</i>）を用いた生殖阻害試験でNOEC：0.0046 µg/L（親生物の死亡）、14日目に雌雄をペアリング後0.01 µg/L以上で影響あり。 <u>両生類</u> ・4種の両生類を用いた異なるライフステージ（胚、幼生、オタマジャクシ、報告なし）の急性毒性試験で96h-LC₅₀：0.80～14.6 mg/L。 ・アフリカツメガエル（<i>Xenopus laevis</i>）を用いた毒性試験のLOAEC：0.215 µg/L（USEPAの水生両生類の亜致死閾値の設定に使用）。 ・フットヒル・イエローレグド・フロッグ（<i>Rana boylei</i>）を用いた毒性試験のLOAEC：500 µg/L。 【土壌生物への毒性】 ・シマミミズ（<i>Eisenia fetida</i>）を用いた急性毒性試験（OECD TG 207）の7d-LC₅₀：約137 mg/kg soil。 ・シマミミズ（<i>Eisenia fetida</i>）を用いた56日間繁殖毒性試験（OECD TG222）で約1 mg/kg soilで繁殖影響あり。 ・土壌マクロ生物（トビムシやダニ等）に対してはより強い慢性毒性あり。 ・オオフォルソムトビムシ（<i>Folsomia candida</i>）を用いた繁殖毒性試験（OECD TG232）の28d-NOEC：0.075 mg/kg soil（死亡）、0.024 mg/kg soil（繁殖）。 【昆虫への影響】 ・標的外の節足動物、特に花粉交配用昆虫に対する毒性あり。 ・ミツバチ（<i>Apis mellifera</i>）を用いた急性毒性試験でLD₅₀：0.068 µg/bee（接触暴
--	--	---	--

		てクロルピリホス濃度と出生体重の減少との間に有意な関係がみられた。出生体重や出生身長は、2001年のUSEPAによるクロルピリホスの室内使用制限の影響で同年1月1日以前に生まれた乳児により顕著であった。児童を追跡調査した結果、11歳時まで追跡できたすべての児童（271人）が再評価され、21人が神経学的、精神的または学習障害を診断された中で最も一般的な診断結果はADHDであった。クロルピリホスの暴露は、利き腕における震えや両腕の震えと有意に関連していた。 <u>実験動物への影響</u> ・ラットに5.0 mg/kg/dayまでの用量を妊娠6日から泌乳11日まで強制経口投与した試験において、全ての投与群の児動物で小脳高が対照群と比較して低下しており、投与量と小脳高との間に単調な用量反応関係があった。 ・ラットに1.0 mg/kg/dayまでの用量を出生10日～16日に反復強制経口投与した試験において、1.0 mg/kg群で脳ChEを阻害することを確認した。出生25日目に行動試験を行い、0.5 mg/kg以上の群で、対照群と比較して暗いコンテナから出てくるまでの時間が有意に短く不安のレベルが低下していることから、脳内ChEを阻害しない用量を離乳前から繰り返し暴露すると、離乳後早期に検出可能な不安レベルが誘導されることが示された。 <u>【体内動態】</u> <u>ヒトへの影響</u> ・クロルピリホスが散布された果樹園労働者では呼気吸収が主であったと考えられた。成人男性では、経皮より経口による吸収率が高かった。分布に関する詳細	露）、0.15 µg/bee（経口暴露）。特に接触暴露で非常に強い毒性あり。 ・ミツバチ（<i>Apis mellifera</i>）を用いた慢性毒性試験の10d-LC₅₀：0.002 µg/bee/day、幼虫単回投与毒性試験でNOED：0.018 µg/bee（発育）。 ・コレマンアブラバチ（<i>Aphidius colemani</i>）を用いた24h-半数致死散布量（LR₅₀）：<1 ppm（乾燥残留物暴露）。 ・<i>Bracon brevicornis</i>（コマユバチ亜科）に対する接触暴露試験で24h-LR₅₀：3.21 ppm。 ・<i>Chelonus blackburni</i>（コウロコマユバチ亜科）を用いた接触暴露試験で24h-LR₅₀：3.62 ppm。 ・<i>Acyrtosiphon kondoi</i>及び<i>A. pisum</i>（カメムシ目アブラムシ科）及び<i>Austromicromus tasmania</i>（脈翅目ヒメカゲロウ科）を用いた接触暴露試験でLR₅₀：<1 ppm。 ・<i>Enallagma spp.</i> 及び <i>Ischnura spp.</i>（トンボ目イトトンボ科）及び <i>Hydropsyche spp.</i> 及び <i>Cheumatopsyche spp.</i>（毛翅目シマトビケラ科）幼虫を用いた接触暴露試験でLR₅₀：≤1 ppm。 ・甲虫目のうちでは、ジュウイチホシテントウ（<i>Coccinella undecimpunctata</i>）が最も高感受性（LR₅₀：1.9 ppm）。 ・ヨーロッパアワノメイガ（<i>Ostrinia nubilalis</i>）の幼虫を用いた接触暴露試験でLR₅₀：24 ppm。 <u>【ほ乳類への影響】</u> ・強制経口投与による急性経口毒性のLD₅₀：66～192 mg/kg bw（ラット）、64～71 mg/kg bw（マウス）。 ・野生ほ乳類に対する急性毒性評価値は64 mg/kg bwに設定（EFSA）。 （ほ乳類への上記以外の影響は「人健康影響関連」列参照）
--	--	--	---

		データは得られていない。主に肝臓で代謝された後に加水分解されて尿中排泄される。母体血中濃度と胎児の臍帯血中濃度が同等であることから母体への暴露により胎児へ移行することが確認されている。ヒトの場合、経口または経皮暴露後の消失半減期は27時間と推定されている。 <u>実験動物への影響</u> ・吸入暴露の薬物動態に関する詳細データは得られていない。経口暴露後は投与量の90%近くが吸収され、経皮暴露後の吸収率は投与量に依存するが、高用量では表皮の破壊によって促進された可能性がある。また、経皮浸透性は成体動物より若齢動物のほうが多く吸収された。経口投与後は全ての臓器に分布し、脂肪に蓄積した。経皮投与後も全ての臓器に分布し、血液、肝臓、脂肪で他の臓器より高い濃度が検出された。主に肝臓で代謝され、脱硫と解毒の相対速度は雌より雄の方が高いが、速度の比は雌の方が高いためクロルピリホスの毒性増強のリスクが高い。急性暴露に対して成体動物より若齢動物の感受性が強いのは、解毒能力の違いに起因し、若齢動物のAChE活性は成体動物より低い。一方、母動物と胎児のAChE活性阻害はほぼ同じであり、暴露レベルも同じであることが確認されている。経口投与後は90%近くが尿中に排泄され、少なくとも6種類の代謝物が存在し、糞便中には10%程度排出された。また、脂肪からの半減期は62時間、肝臓、心臓、腎臓からの半減期は10～16時間であった。経皮吸収後の尿中及び糞便中排泄半減期は21時間と推定され、大部分は尿中に排泄されることが示された。	
--	--	---	--

		※ POPRC以外に参照した主な評価資料： ・ ACGIH (2003) ・ APVMA (2000, 2017, 2019) ・ ATSDR (1997) ・ CalEPA (2018) ・ EFSA (2019) ・ JMPR (1999) ・ US EPA (2014, 2016, 2020a, 2020b) ・ 環境省 文献信頼性評価結果 (2016) ・ 職場のあんぜんサイト (2019) ・ 食品安全委員会 農薬評価書 (2018)	
--	--	--	--

中鎖塩素化パラフィン（MCCP）の有害性の概要

※掲載する有害性情報は、特記されたものを除き、基本的にPOPRCの引用情報である。

分解性	蓄積性	人健康影響関連	動植物への影響関連
【残留性】 ・好気性条件下で2種類の堆積物を用いて実施されたOECD TG 308試験において、C₁₄ n-アルカン（塩素化率50%）は、12℃で120日経過しても変化しなかった。 ・C₁₄ n-アルカン（塩素化率50%）と同等以上の塩素含有量を持つC_{15~17}の物質は、堆積物に対して同等以上の吸着性を持つことが予想され、これらの物質は堆積物中に同等以上に残留する可能性が高いと予想されるため、堆積物中の半減期は180日を超えると推定。 ・青海湖（中国）やボステン湖（中国）、北極圏などの堆積物でも検出されていることから、長距離移動後に堆積し、残留性を示唆。 【加水分解性】 ・構造上、大きく加水分解することはない。 【生分解性】 ・C_{14~17} n-アルカン（塩素化率45.5重量%）は、28日間で51%生分解（難分解）された。 ・C_{14~17} n-アルカン（塩素化率51.7重量%）は、28日間で27%生分解（難分解）され、60日後に57%生分解された。 ・C_{14~17} n-アルカン（塩素化率63.2重量%）は、10%しか生分解されなかった。 【半減期】 ・セント・フランシス湖（カナダ/オンタリオ州コーンウォール）の1972年～1995年の	【log Kow】 ・C_{14~17}鎖長の塩素化パラフィンのlog Kowの値は幅があるが、5を超えている。 –C₁₄ 塩素化n-アルカン（塩素化率50重量%）：6.6 –C_{14~16}鎖長で異なる塩素化レベル：5.56～8.68 [注] 8.38との記載もあり ・C₁₄（塩素化率50重量%）：6.58±0.09 (OECD TG123) 【BCF（生物濃縮係数）及びBMF（生物濃縮係数）】 ・ニジマスにおけるC₁₄塩素化n-アルカン（塩素化率45重量%）の魚類生物濃縮試験（OECD TG 305）の結果、BCF（生物濃縮係数）は、 [1濃度区の0.34 μg/L（測定値）] –14,600 L/kg（成長補正及び脂質正規化された動力学的BCF） –約11,530 L/kg（親物質のみの同条件BCF） ・ニジマスにおけるC₁₄塩素化n-アルカン（塩素化率50重量%）の餌暴露による魚類生物濃縮試験（OECD TG 305、投与期間14日間及び排泄期間56日間、試験濃度1.5 μg/g）では、 –排泄半減期（成長補正）：108.9日 –BMF_{KGL}（成長補正及び脂質正規化）：0.468 –測定した排泄半減期と、OECD TG 305のBCF推定ツール（OECD 2017a）にある15の取込（k1）モデルのそれぞれを使用すると、BCFが5,000 L/kgを大幅超過	【一般毒性】 <u>実験動物への影響</u> ・ラットを用いた90日間反復経口投与試験（混餌、最高用量：雄；222 mg/kg/day 雌；242 mg/kg/day）において、雌雄の最高用量群で肝臓重量及び腎臓重量の有意な増加が、雄の最高用量群で小葉中心性肝細胞肥大が、雌雄の高用量群で酵素誘導が認められた。その他に甲状腺への影響もみられたが、これらの所見は人への外挿性は乏しいと報告されている。 ・ビーグル犬に100 mg/kg/dayまでの用量を90日間混餌投与した結果、雄の100 mg/kg/day群で血清アルカリホスファターゼ活性と肝臓相対重量が有意に増加し、30及び100 mg/kg/day群で肝細胞の混濁、蒼白、肥大および滑面小胞体の増加が認められた。 【遺伝毒性】 ・<i>In vitro</i>試験では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験で最高用量においても細胞毒性は認められず陰性であった。 ・<i>In vivo</i>試験では、ラットへの経口投与で骨髄細胞における染色体異常は認められなかった。マウスを用いた骨髄小核試験では、小核を有する多染性細胞、あるいは正常細胞に対する多染性赤血球の比率において、陰性対照値との差は認められなかった。	・C₁₄₋₁₇ CPには何千もの成分があり、報告された毒性は、実質的には個別成分の寄与の平均を反映。塩素化率や鎖長による毒性の違いは不明。したがって、不確実性はあるが、特定製品で毒性が確認された場合、それ以外の製品にも当てはまると仮定する。 【鳥類への毒性】 ・コウライキジ及びマガモを用いたC₁₄₋₁₇ CP（塩素化率52%）の急性経口毒性のLC₅₀：>24,603 mg/kg diet、LD₅₀：>24,606 mg/kg bw/day（コウライキジ）、>10,280 mg/kg bw/day（マガモ） ・長期毒性データはない。 【水生生物への毒性】 甲殻類 ・オオミジンコ（<i>Daphnia magna</i>）を用いたC₁₄₋₁₇ CP（塩素化率52%）の急性毒性試験（OECD TG202、GLP準拠）で48h-EC₅₀：5.9 μg/L。 ・オオミジンコ（<i>Daphnia magna</i>）を用いたC₁₄₋₁₇ CP（塩素化率52%）の繁殖毒性試験（OECD TG 211、GLP準拠）で21d-NOECは8.7 μg/L（生殖・体長への影響、時間加重平均値）。 ・ムール貝（<i>Mytilus edulis</i>）を用いたC₁₄₋₁₇ CP（塩素化率52%）の60d-NOEC：0.22 mg/L。 魚類 ・ニジマス（<i>O. mykiss</i>）を用いたC₁₄₋₁₇ CP（塩素化率52%）の60日間慢性毒性試験（OECD TG204、GLP準拠）で4.5 mg/Lで死亡、成長、行動に影響なし。 藻類

堆積物コアから440～1,200 $\mu\text{g/kg dw}$で検出。このデータに基づき、カナダは堆積物中の半減期を1年以上と推定。 炭素鎖長14～17（塩素化率45重量%以上）は堆積物中の半減期が180日以上と評価。		【発がん性】 ヒトへの影響 - 国際機関（IARC, EU）等による発がんの分類はなされていない。また、ヒトでの発がん性に関する報告はない。 実験動物への影響 - 動物を用いた発がん性試験情報はなし。 【生殖発生毒性】 実験動物への影響 - ラットを用いた混餌投与による一世代繁殖毒性試験において、最高用量（雄：384 mg/kg/day、雌：463 mg/kg/day）で繁殖への影響は認められなかったが、授乳期間中の児動物の生存率が低下し、離乳までに生存した動物は皆無であった。死亡した児動物において、皮下血腫、貧血症状、開口部周囲の出血、肝臓、腎臓、肺、脾臓の蒼白化、頭蓋腔及び脳内の血腫が認められた。ラットを用いた血液凝固系の測定に関する試験では、授乳期間中の児動物で血液凝固第Ⅹ因子の減少、母動物の血漿中及び母乳中のビタミンK濃度の減少が認められたが児動物における出血性への影響を明らかにするには至らなかった。 - ウサギを用いた経口投与による生殖発生毒性試験において、最高用量（100 mg/kg/day）まで母動物及び児動物の発生に対する毒性は認められなかった。 【刺激性】 実験動物への影響 - 動物の皮膚に塗布した結果、乾燥・硬化、紅斑外層の剥離、痂皮鱗片化などが認められた。 - ウサギの眼に点眼した結果、わずかな眼	- 緑藻類（<i>Selenastrum capricornutum</i>）を用いたC_{14-17} CP（塩素化率52%）の藻類毒性試験（OECD TG201、GLP準拠）で、増殖に対する影響は$\leq 3.2 \text{ mg/L}$でわずか又は観察されず、そのため$72\text{h-EC}_{50} : > 3.2 \text{ mg/L}$。 底生生物 3つの分類群を用いたC_{14-17} CP（塩素化率52%）の慢性毒性試験（GLP準拠）で、28d-NOECは<i>Lumbriculus variegatus</i>（オヨギミミズ科）で130 mg/kg dw（約50 mg/kg ww、死亡／繁殖阻害）、<i>Hyalella azteca</i>（ヨコエビ科）で130 mg/kg dw（約50 mg/kg ww、成長阻害）。 【土壌生物への毒性】 - ミミズ（OECD TG222）、陸生植物（OECD TG208）、土壌微生物（OECD TG216）を用いた慢性毒性試験（GLP準拠）の結果、ミミズ（<i>Eisenia fetida</i>）が高感受性種で、56d-NOEC：280 mg/kg dw（約250 mg/kg ww）。 【ほ乳類への影響】 （「人健康影響関連」列参照）
--	--	--	--

		刺激しか示さなかった。 【皮膚感作性】 <u>実験動物への影響</u> ・モルモットを用いたマキシマイゼーション試験の結果、陽性反応は認められなかった。 【体内動態】 ・ヒト皮膚表皮膜を用いた <i>in vitro</i> 試験では、塗布した結果、24時間後における吸収率は約0.7%であり、吸収の大半は角質層に留まるとされた。雄ラットを用いた単回経口投与試験の結果では、30～50%の吸収が報告された。 ・ヒトの死後組織では、肝臓及び脂肪組織での存在が確認されたが脳では確認されなかった。動物では、脳組織を含めて肝臓や腎臓などの臓器をはじめ、脂肪や皮膚・毛皮への移行し、脂肪に富む肝臓や脂肪組織への蓄積が確認された。 ・動物では尿検体から検出された代謝物からグルタチオンと抱合していることが示された。 ・ヒトでは母乳への排泄が示唆されている。ヒトのMCCPの半減期は1.2年と推定されている。動物では、糞便が主な排泄経路であることが確認されたが、呼気中の回収率は、経口投与より静脈内投与のほうが多かった。排泄半減期が肝臓では約1週間、腹部脂肪組織で約8週間であった。 ※ POPRC以外に参照した主な評価資料： ・ AICIS (2015, 2017) ・ EFSA (2020) ・ EU RAR (2008, 2011) ・ Health Canada (1993, 2008) ・ IARC (1990)	
--	--	---	--

		▪ NITE (2023) ▪ UK EA (2022) ▪ US EPA (2015) ▪ WHO (1996)	
--	--	--	--

長鎖ペルフルオロカルボン酸（LC-PFCA）とその塩及びLC-PFCA関連物質の有害性の概要

※掲載する有害性情報は、特記されたものを除き、基本的にPOPRCの引用情報である。

分解性	蓄積性	人健康影響関連	動植物への影響関連
【残留性】 - LC-PFCAは環境中で非常に安定していると考えられている。 - 前駆体が安定なLC-PFCAに変化することで、環境中での残留性が増加する。 - LC-PFCAとその塩及びLC-PFCA関連物質は、既知の製造場所から遠く離れた南極や北極圏などの遠隔地で測定されている。 【分解性】 - C₉ PFCAは、28日で生分解しない（OECD 301F）。 - C₁₂ PFCAは、既存化学物質安全性点検（OECD TG301C）において、難分解性と判定（BODによる分解度：0%、HPLCによる分解度：2%） -試験温度等：25±1℃（遮光下） -試験物質濃度：100mg/L -活性汚泥濃度：30mg/L -試験期間：28日 - C₁₄ PFCAは、既存化学物質安全性点検（OECD TG301C）において、難分解性と判定（BODによる分解度：0%、LC-MSによる分解度：0%）。 -試験温度等：25±1℃（遮光下） -試験物質濃度：100mg/L -活性汚泥濃度：30mg/L -試験期間：28日 - LC-PFCAは環境的に適切な条件下では分解されない。	【log Kow】 - LC-PFCAは、有機（脂質）相と水相の2つの相間の分配ではなく、界面に移動する傾向がある。 - ペルフルオロ化合物の一部はリン脂質と相互作用することがある。 - ほとんどの研究では、脂質ではなく、タンパク質の豊富な組織（例：卵黄、肝臓、血液）が、LC-PFCAの主要な蓄積箇所であることが示されている。 - したがって、log Kowを生物蓄積性の特性評価に使用することは不適切である。 【魚類の生物濃縮性及び生物蓄積性】 - C₁₁ PFCAの濃縮度試験 - 第1濃度区（1 µg/L）： 2,300倍 - 第2濃度区（0.1 µg/L）： 3,700倍 （OECD TG305、既存化学物質安全性点検において濃縮性は「高濃縮性ではない」と判定） - C₁₂ PFCAの濃縮度試験 - 第1濃度区（1 µg/L）： 16,000倍 - 第2濃度区（0.1 µg/L）： 10,000倍 （OECD TG305、既存化学物質安全性点検において濃縮性は「高濃縮性」と判定） - C₁₄ PFCAの濃縮度試験 - 第1濃度区（1 µg/L）： 16,000倍 - 第2濃度区（0.1 µg/L）： 17,000倍 （OECD TG305、既存化学物質安全性点検において濃縮性は「高濃縮性」と判定） - C₁₆ PFCAの濃縮度試験 - 第1濃度区（1 µg/L）： 4,800倍 - 第2濃度区（0.1 µg/L）： 4,700倍 （OECD TG305、既存化学物質安全性点検に	【一般毒性】 ヒトへの影響 - 疫学研究において、血中LC-PFCAと脂質代謝及び尿酸値との関連性が示唆されているが、糖尿病との関連性には一貫性が見られなかった。 実験動物への影響 - LC-PFCA（PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoDA, PFODA, FTOH）のラットを用いた反復投与毒性試験や生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験において、肝細胞の変性や壊死が認められた。（最小毒性用量は、ラット28日間経口投与毒性試験のPFDA 0.5 mg/kg/dayであった。） 【遺伝毒性】 - PFNA, PFDA, PFDoDAの<i>in vitro</i>試験（Ames試験及び小核試験）の結果は陰性であった。 【発がん性】 ヒトへの影響 - 症例対照研究において、PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoDAと乳がんリスクとの関連性があると報告されており、また、第一度近親者に前立腺がん患者がおり、かつ、血清PFDA, PFUnAレベルが中央値以上の被験者において前立腺がんリスクが増加していたと報告されている。 - LC-PFCA及びその塩について国際機関（IARC, EU）等による発がんの分類はなされていない。 実験動物への影響 - LC-PFCAの利用可能な発がん性試験は得	- いくつかのPFASはペルオキシソーム増殖受容体（PPAR）の活性化が知られている。PPAR-αは脂質センサー及び脂質代謝の調節因子として重要な生理学的役割を果たす。シトクロムP450酵素の中で、CYP4Aファミリーのメンバーは、生体異物の解毒を含むいくつかの代謝機能に不可欠。PPARはCYP4Aの発現を調節し、それが脂質恒常性に関与する他のPPAR-α標的遺伝子とのモジュレーターとして機能する。PPAR-α-CYP4A経路の活性化は、肝機能の変化、発達毒性、免疫毒性、摂食障害を引き起こす可能性がある。 - C₉₋₁₀ PFCAは、バイカル湖のアザラシのPPAR-αシグナル伝達を介して肝臓CYP4A様タンパク質を誘導する。 - 鯨類の腎臓のPPAR-α mRNA発現及びCYP4Aタンパク質発現もC_{10-11, 13-14} PFCAと正の相関関係がある。 【鳥類への毒性】 情報なし。 【水生生物への毒性】 - 水生生物の成長、繁殖、致死等のエンドポイントを評価する実験室内での毒性試験では、LC-PFCA（最大C₁₄）は、種の感受性に依りて低～中程度の毒性を示す。 - LC-PFCA（最大C₁₃）のその他の実験室内での毒性試験で影響が観察されたエンドポイントには、発達影響、行動影響、肝毒性、免疫毒性、神経毒性、遺伝毒性、遺伝子発現の変化、化学感受性、甲状腺機能の変化がある。 甲殻類

	において濃縮性は「高濃縮性」と判定) ・ <u>C₁₈ PFCAの濃縮度試験</u> 第1濃度区 (1 µg/L) : 430倍 第2濃度区 (0.1 µg/L) : 320倍 (OECD TG305、既存化学物質安全性点検において濃縮性は「高濃縮性ではない」と判定) ・ 3種の淡水魚 (ゼブラフィッシュ、コイ及びニジマス)、ミドリ貝及び海水魚 (ブラックロックフィッシュ) で生物濃縮係数 (BCF) と生物蓄積係数 (BAF) の試験をしたところ、生物の種や齢により変動する。 ・ BCF及びBAFは、C₉ (<0.4~1,514) からC₁₄ (17,000~363,078) まで増加し、C₁₆ からC₁₈ (20~4,800) にかけて減少する。 ・ コイ (東京の下水処理場排出口近くの排水路より採取) の肝臓のBAFは69 (C₉) ~> 26,000 (C₁₃)、腎臓のBAFは2,600 (C₉) ~> 40,000 (C₁₃) ・ 野外でのBCFやBAFは種により3.9 (C₉) から5,011,872 (C₁₂) まで変動する。 ・ 野外でのBCF及びBAFは、C₉からC₁₄までで増加し、C₁₅で減少する。 ・ 淡水魚 (フランス・オルジュ川) のC₁₁~₁₄のBMF (生物濃縮係数) は0.3~25.2、TMF (栄養拡大係数) は1.5~3.0 ・ チャブ [コイ科ウグイ亜科] 及びバーベル [コイ科コイ亜科] (フランス) のC₉~₁₄のTMFは0.9~14.9 ・ BIONICモデルによる魚類のBCF予測値は、C₁₇で最大25,000、C₂₁で最大28,500。 【陸生生物の生物蓄積性】 ・ オグロカモメ (中国・遼東湾) のTMFは、1.78~4.88 (C₉~₁₄) ・ アザラシの肝臓とホッキョクグマの肝	られていない。動物を用いた発がん促進作用の有無に関する試験の結果では、PFDAは肝細胞がんの促進因子ではないことが示された。 【生殖発生毒性】 <u>ヒトへの影響</u> ・ 疫学研究において、PFNA、PFDA、PFUnA、PFDoDA暴露と出生時の体重及び頭囲並びに子の身長、大腿骨骨密度、大腿骨上部の長さ、骨量等との間に逆相関が認められた。また、PFNA、PFDA暴露と妊娠12週以前の流産リスクに正の相関関係が、子において行動抑制を必要とする課題の成績低下との関係性が認められるなど、神経行動学的・神経心理学的な影響が報告されている。 <u>実験動物への影響</u> ・ 反復投与毒性試験あるいは生殖発生毒性試験において、0.5mg/kg/dayの雄で精子の運動率減少及び精子数減少 (PFNAのマウス90日間投与毒性試験)、0.5mg/kg/day以上で児動物の体重減少 (PFDAのマウス生殖発生毒性試験)、2.5mg/kg/dayで母動物の死亡及び妊娠率の低下 (FTOHのラット反復/生殖併用試験)、100mg/kg/day以上で着床率及び産児数の減少 (PFDoDAのラット生殖発生毒性試験)、1,000mg/kg/day以上で児動物の体重増加抑制PFODAのラット反復/生殖併用試験) が認められた。 【内分泌毒性】 <u>ヒトへの影響</u> ・ ヒト細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験では、エストロゲン作用を示す可能性やステロイド産生への影響が示唆された。 ・ 疫学研究において、LC-PFCAと甲状腺ホ	・ オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>) 及びマルミジンコ (<i>Chydorus sphaericus</i>) を用いたC₉~₁₂ PFCAの急性毒性試験の48h-EC₅₀は12.4~181 mg/L (遊泳阻害) で <i>Chydorus sphaericus</i> の方が高感受性。 ・ カリフォルニアイガイ (<i>Mytilus californianus</i>) を用いたC₉~₁₀ PFCAの長期トランスポート阻害試験のP糖タンパク質の50%阻害濃度 (IC₅₀) : 平均2.2~3.7 mg/L。 <u>魚類</u> ・ ゼブラフィッシュ胚を用いたC₉ PFCAの受精後3~120時間の短期毒性試験 (修正OECD TG212、0.93 mg/L暴露) で、胚~仔魚の運動及び遺伝子発現の応答が変化、若魚の生化学的及び行動的变化。 【ほ乳類への影響】 ・ 長鎖PFCAの有害作用を評価するために、動物モデルでのほ乳類の毒性試験が多数ある。 ・ 動物モデルで最も一般的に観察された影響は、肝臓、免疫系、生殖および発達エンドポイント、甲状腺等。 ・ 動物モデルでは程度は軽いものの、報告された他の影響は腎臓、心血管、神経への影響、代謝障害、体重や臓器重量の変化、死亡等。 (ほ乳類への上記以外の影響は「人健康影響関連」列参照) 【野生生物への影響】 ・ 野外での野生生物研究では、他のPFAS (PFOS、PFOA等) や他の汚染物質による暴露を排除できないため、LC-PFCAの影響を一意に区別することは困難。 ・ PFAS (関連化合物を含む) はグループ化されることが多く、観察された影響との間に
--	--	--	---

	臓（グリーンランド）の比較において、$C_{16\sim 18}$の平均BMFは、約2～3。 ・$C_{9\sim 14}$に関し、上位捕食種（例：ウミネコ、サギ、ワモンアザラシ、シロイルカ、ホッキョクグマ、オオカミ）のTMF及びBMFは常に1以上である。	ルモンとの関連性には一貫性がなかった。 <u>実験動物への影響</u> ・ラットを用いた実験研究において、PFNAの暴露により精巣細胞への直接的な影響があること、PFDAの腹腔内投与により精巣のLH刺激への反応性を低下させる可能性が示唆されること、PFDoDAの暴露により、精巣及び卵巣におけるステロイド生成関連遺伝子やタンパク質発現が阻害され、高用量で体重減少やアポトーシスが誘発され、コレステロール輸送及びステロイド生成酵素の発現低下、血清テストステロンやエストロゲンの有意な減少が報告されている。 【免疫毒性】 <u>ヒトへの影響</u> ・疫学研究において、LC-PFCAの暴露と風邪やその他の上下気道感染症との間に関連性が認められ、IgE抗体などの免疫マーカーレベルや喘息、アレルギー疾患との間に正の相関が認められている。なお、ワクチンに対する抗体反応低下との関連性は一貫性がなかった。 <u>実験動物への影響</u> ・マウスまたはラットを用いた反復投与毒性試験において、脾臓と胸腺の萎縮、マクロファージ貪食能低下、免疫細胞バランスの変化、サイトカイン分泌の変化が報告されている。 【体内動態】 ・LC-PFCAの吸収に関するデータは得られていない。 ・主に肝臓に蓄積し、ヒトの剖検組織では特に脳に高濃度のPFDAが含まれていたことが報告されている。母乳を介して子へ	統計的な相関が報告されることが多い。しかし、統計的な相関関係は必ずしも因果関係を意味しておらず、直接的な因果関係の確立は困難。その上で、いくつかの野外での野生生物研究では、頂点捕食者を含む様々な野生生物種でLC-PFCA ($C_{9\sim 16}$)と観察された影響との間に統計的な相関関係が示されている。 ・スヴァールバル諸島のシロカモメ (<i>Larus hyperboreus</i>) の血中$C_{9\sim 14}$とテロメア長・その変化速度との間に正の相関があり、生存率の上昇と関連している可能性が示唆。 ・LC-PFCAの生物相における環境中濃度はngレベル (ng/g又はng/L) であり、毒性試験の閾値 (通常μg、mgレベル)。 ・LC-PFCAと他の環境ストレス因子 (他の汚染物質を含む) との相互作用で生態学的影響が生じる可能性があるものの、現時点では予測困難。 ・LC-PFCA等の非常に残留性が高く、生物蓄積性の高い物質は特有の懸念あり。LC-PFCAは、その残留性により、長期的には野生生物の個体群に深刻かつ不可逆な影響を及ぼす可能性がある。 ・LC-PFCAは残留性があり、長期にわたって環境中に残留するため、野生生物への曝露の可能性、規模、期間が拡大する傾向にあり、LC-PFCAの母子間移行も野生動物で確認されている。 ・ノルウェーのミツユビカモメ (<i>Rissa tridactyla</i>) のLC-PFCA ($C_{9\sim 16}$) の母子間移行では、最も長鎖のPFCAが卵に優先的に移行。 ・LC-PFCAは長距離移動するため、地域的又は地球規模の汚染を引き起こす可能性があり、LC-PFCAの放出は広範囲にわたる生物濃度の上昇 (その結果としての上位捕食者の濃度上昇) を生じる可能性あり。
--	---	--	---

		移行することが確認されており、ヒトでは胎盤関門を通過し、発育中の胎児に移行して蓄積することも明らかにされている。 ・ ヒトの腎臓から尿への排出経路において、LC-PFCAの炭素鎖長が長いほど尿中クリアランスは減少するが、胆汁クリアランスは増加するとの報告がある。LC-PFCAのうち、PFNAとPFDAのトータルクリアランスが最も小さく、吸収されたLC-PFCAに対する尿中クリアランスについてヒトはマウスの200倍以上であることが明らかとされている。 ・ 妊娠中のマウスにFTOHを経口投与し、その代謝物（特にPFOA及びPFNA）の存在を分析したところ、FTOHは母動物によりPFOA及びPFNAの両方に代謝されたと推定され、PFOA及びPFNAは胎盤を通過し、両化合物とも母乳中に分泌されることが示された。 ・ 男性と高齢女性の推定半減期は、PFNAが4.3年、PFDAとPFUAが12年であった。若い女性の推定半減期は、全てのPFCAsで男性と高齢女性より短い、炭素鎖長と正の相関があった。 ・ ラットにおける主な排泄経路は糞便であり、排泄速度は、ラット、マウス共に、雌が雄よりもやや速かった。 ※ POPRC以外に参照した主な評価資料： ・ AICIS (2019) ・ ATSDR (2021) ・ Danish EPA (2013, 2015) ・ ECHA (2013, 2015a, 2015b, 2015c, 2016a, 2016b) ・ EPA IRIS (2024a, 2024b) ・ Nordic Council (2013, 2018) ・ 食品安全委員会 評価書(2024)	・ 生物組織には複数種のLC-PFCAが同時に存在する可能性があり、単一のLC-PFCAと比較して、悪影響を及ぼす可能性と潜在的な重大性が高まる。 ・ 上位捕食者を含む野生生物の経時的な濃度増加傾向は、LC-PFCAが毒性閾値に近づくかそれを上回り、将来的に野生生物の個体群に悪影響を及ぼす可能性があることを示唆。
--	--	---	--